

**MISSBILDUNGEN
UND ZYKLUSANOMALIEN**

BERNHARD F. VONNEGUT

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der Universität München

Direktor: Professor Dr. *W. Bickenbach*

MISSBILDUNGEN UND ZYKLUSANOMALIEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernhard F. Vonnegut

aus

Münster/Westf.



München 1958

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Privat-Dozent Dr. med. *G. Martius*

Coreferent: Professor Dr. med. *W. Bickenbach*

Dekan: Professor Dr. med. *K. Kolle*

Tag der mündlichen Prüfung:

16. Dez. 1950

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Inhalt

A. Einleitung	5
B. Hauptteil	8
1. Die Verschiedenartigkeit der Zyklusanomalien und ihre zahlenmäßige Verteilung.	8
2. Häufigkeit der Mißbildungen in den einzelnen Jahren — Prozentualer Anteil der Mißbildungen im Vergleich mit der Literatur	11
3. Verschiedenartige Formen von Mißbildungen bei Zyklusanomalie	12
4. Untersuchungen von Angaben zur Vorgeschichte	14
a. Abort	14
b. Placentaanomalie	15
c. außereheliche Kinder	16
5. Mathematische Sicherung unserer Ergebnisse — Fehlerrechnung	16
C. Diskussion	18
D. Schluß	20
1. Zusammenfassung	20
2. Literatur	22
3. Lebenslauf	24

Wenn man noch vor einigen Jahren von Mißbildungen oder von Mißbildungs-krankheiten sprach, so waren damit vornehmlich Störungen der Entwicklung auf Grund eines krankhaften Erbgefüges gemeint. Obwohl Vermutungen von alters her bestanden, daß einer Anzahl von Mißbildungen eine exogene Genese zugrunde liege, maß man der Genetik bei der Entstehung von Fehlentwicklungen die größere Bedeutung bei. Dieses Vorgehen wurde noch durch die moderne Erbbiologie sehr begünstigt. So gibt es auch heute noch einzelne Arbeiten, in denen dieses Auffassung geäußert wird.

Polman hat beispielsweise im Jahre 1950 die alleinige Erbbedingtheit der grundlegenden Mißbildungen des Zentralnervensystems, wie der Anencephalie und der Spina bifida, zu beweisen versucht. Ebenfalls unterstrich *Hadorn* diese Ansicht in seiner Monographie über die Letalfaktoren (1955), gestützt durch Untersuchungen in der Tierpathologie. *Wright* und *Wagner* (1934) sowie *Johnson* (1940) brachten durch ihre Untersuchungen Beweise über erbbedingte Fehlentwicklungen im Tierreich. Schließlich sahen *Glückssohn-Schönheimer*, sowie *Dunn* und *Glückssohn-Schönheimer* bei Untersuchungen von mehreren Mäusestämmen, die dort aufgetretenen sirenoiden Mißbildungen, Stummelschwanzbildungen und Mißbildungen des Urogenitalsystems, als grundsätzlich erbbedingt an. Diese Erkenntnisse führten schließlich zu der Annahme, daß angeborene Mißbildungen mit Vererbungsfaktoren in Zusammenhang stehen müssen.

In der menschlichen Pathologie finden diese Auffassungen ihre Parallelen. Aus den Arbeiten von *Morch* (1941) geht hervor, daß z. B. die fötale Chondrodystrophie oft, jedoch nicht regelmäßig erblich ist. Diese schwere Mißbildungserscheinung bezeichneten *Virchow* (1898) und *Landauer* (1939) als Analogon des erbbedingten Krüperhuhns in der Tierpathologie.

Neuere Untersuchungen jedoch machten diese einseitig ausgerichteten Auffassungen sehr fragwürdig, erkannte man doch als Ursache für die Fruchtschädigungen toxisch-, infektiös- und ernährungsbedingte Veränderungen im Bereich des mütterlichen Eibettes. So konnte im Jahre 1941 der australische Ophthalmologe *Gregg* schwere angeborene Linsenfehler der Augen, Fehlentwicklungen des Gehirns und Septumdefekte des Herzens bei Neugeborenen beobachten, deren Mütter bei vorausgegangener Rötelerkrankung im Laufe der ersten drei Schwangerschaftsmonate an Röteln erkrankt gewesen waren. Damit war ein entscheidender Schritt zur weiteren Klärung der Ursachen von Mißbildungen und Mißbildungs-krankheiten getan. Auf diese Veröffentlichung hin folgte von Australien, Amerika und Europa weiteres Beweismaterial, das die Richtigkeit der *Gregg*'-schen Beob-

achtungen bestätigte. (Bourquin 1948, Bamatter 1952, Bickenbach 1954/55, Töndury 1954/55 und Werthemann 1955).

Fehlentwicklungen, die auf dem Boden einer Rötelinfection entstanden sind, wurden als *Gregg-Syndrom* bezeichnet. Ähnliche Syndrome traten auch nach anderen Viruskrankheiten in Erscheinung, so z. B. nach einer Poliomyelitis, Hepatitis epidemica, nach Varizellen, Masern, Mumps, Variola, Pfeifferschem Drüsenfieber und Grippe. Wichtig für die Entstehung eines solchen Syndroms war das Auftreten einer dieser Infektionskrankheiten zu einem bestimmten Zeitpunkt im Laufe der Schwangerschaft. Frauen, die fehlerentwickelte Kinder geboren hatten, gaben die ersten drei Schwangerschaftsmonate als Zeitpunkt der Erkrankung an.

Aber nicht nur aus Virusinfektionen resultieren derartige Fehlentwicklungen. Gleiche Fruchtschäden zeigten sich nach Infektionen mit Bakterien. Obwohl man nicht erwarten kann, daß hier die Entwicklungsstörungen durch Übertritt der Bakterien auf den Embryo verursacht werden, können doch die bei jeder Infektion bekannten Plasmaproteinveränderungen und Antikörperbildungen die Normalentwicklung beeinträchtigen.

Die Tatsache, daß nach Erkrankung an verschiedenartigsten Infektionskrankheiten gleiche Fehlentwicklungssyndrome beobachtet wurden, gibt zu der Überlegung Anlaß, daß alle entwicklungshemmenden Faktoren an demselben spezifischen Grundvorgang ihre schädigenden Einwirkungen vollziehen. Da die Oxydationsvorgänge die wichtigsten Lebensvorgänge sind, versuchte z. B. die „Freiburger Schule“ (Büchner, Rübsaamen und Mitarbeiter) über ihre Hemmung Einfluß auf die Entstehung von Mißbildungen zu nehmen. Ein Auftreten von Mißbildungen durch mangelhafte Sauerstoffversorgung war allerdings schon in älteren Arbeiten aufgezeigt. (Schultze 1899, Stockard 1907, 1921).

Büchner und Mitarbeiter setzten Hühnerkeime O_2 -Unterdruck aus. Bei O_2 -Mangel am 1. Bebrütungstag unterblieb die Entwicklung des Gehirns und Rückenmarks. Erfolgte dieser O_2 -Mangel am 3.-4. Bebrütungstag, fanden sich Störungen der Extremitätenanlagen und Septumdefekte des Herzens. Gleiche Ergebnisse solch angelegter Versuchsreihen bei Ratten und weißen Mäusen während der Gravidität gaben Werthemann und Reiniger, Ingalls Prindle und Curley an. Bei all diesen Untersuchungen ließ sich für die Wirkung des Sauerstoffs eine „Phasenspezifität“ feststellen, insofern, als bei unerschwerter Sauerstoffversorgung in einer bestimmten Entwicklungsphase auch bestimmte Mißbildungsformen erzielt werden konnten.

Die Reproduktion fast aller Mißbildungen des Menschen am kalt- und warmblütigen Wirbeltier durch kurzfristigen O_2 -Unterdruck ist also im Experiment gelungen. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse, vermuten wir bestimmte Zusammenhänge zwischen Zyklusanomalien und Mißbildungsentstehung. In vielen Fällen solcher Zyklusstörungen findet sich eine krankhaft veränderte oder unreife Uterusschleimhaut. Das imprägnierte Ei siedelt

sich demnach in einem unvorbereiteten Gewebe an, das den Stoffwechselvorgängen zwischen Keim und Keimumwelt hemmend sich erweisen könnte. Folglich müßten dann aus diesen Störungen Mißbildungen resultieren. Durch diese Überlegung angeregt, haben wir uns die Aufgabe gestellt, mögliche Correlationen von Zyklus-anomalien und Mißbildungsentstehung durch statistische Untersuchungen nachzuweisen.

Die Verschiedenartigkeit der Zyklusanomalien und ihre zahlenmäßige Verteilung.

Zur genauen Untersuchung der vermutlichen Correlationen von Zyklusanomalien und Mißbildungen haben wir ein ausgedehntes Geburtenmaterial durchgesehen. 44886 Geburten aus den Jahren 1930—1954 liegen unserer Arbeit zugrunde. Aus diesen erhielten wir 378 Mißbildungen (0,84%). In 8388 Fällen (18,9%) gaben Frauen Zyklusstörungen an. Von ihnen haben 101 Frauen mißgebildete Kinder geboren, was einem Prozentsatz von 1,2 entspricht. Dem gegenüber stehen 277 Fehlentwicklungen bei Neugeborenen, deren Mütter normal menstruierten (0,6%). Im Vergleich mit der Gesamtzahl der Mißbildungen wäre es also möglich, in 26,7% der Fälle die Regelanomalien als Ursache für die Entstehung dieser Fehlentwicklungen anzunehmen.

Die Verschiedenartigkeit dieser Zyklusanomalien und ihre zahlenmäßige Verteilung auf die 101 Fälle ist in Abbildung 1 dargestellt.

Verspätete Menarche	Pubertas praecox	Poly-Oligo Menorrhoe	Unphysiologische Menstruationsdauer	Amenorrhoe
18	6	60	13	4

Abbildung 1: Regelanomalien bei Frauen mit mißgebildeten Kindern.

Wie Abbildung 1 zeigt, sind die Poly- und Oligomenorrhoe die häufigsten Erscheinungsformen aller hier angegebenen Regelanomalien. In unserer Untersuchungsreihe wurde meistens ein wechselhaftes Auftreten beider Anomalien festgestellt. Ein Intervall zwischen zwei Menstruationen von 2 bis zu 14 Wochen Dauer erwies sich als charakteristisch für diese Zyklusstörung.

Das Eintreten der Menarche zu einem unphysiologischen Zeitpunkt wurde in 24 Fällen beobachtet. Bei 6 Frauen lag eine „Pubertas praecox“ vor. Die monatliche Blutung trat zum erstenmal im 9. oder 10. Lebensjahr auf. Später folgte ein amenorrhoeisches Stadium, das über mehrere Jahre bestehen blieb. In den übrigen 18 Fällen stellte sich die Menarche verspätet im Alter von 19—22 Jahren ein.

Unterliegt die Länge der einzelnen monatlichen Blutung bei den verschiedenen Frauen und in den verschiedenen Lebensaltern auch gewissen Schwankungen, so muß man doch eine Mensesdauer von 10—15 Tagen als eine unphysiologische Unregelmäßigkeit bezeichnen. Diese Abweichung von einer normalen 3—8-tägigen Menstruation bestand bei 13 Frauen unserer Untersuchungsreihe.

Weitere 4 Anamnesen zeigen, daß bei den Frauen zunächst die Menarche in der für unsere klimatischen Breiten als physiologisch angesehenen Zeitspanne von 12—16 Jahren auftrat. Anschließend bestand über mehrere

Jahre hin ein Normalzyklus, dem aber alsbald eine Amenorrhoe folgte, die auf zu große psychische Belastungen, wie Kriegseinflüsse und langjährige Gefangenschaft zurückzuführen war. (Notstandsamenorrhoe). Bei diesen Frauen, die eine derartige Anamnese angaben, handelte es sich um Nullipare, sodaß keine Vergleiche mit Kindern gezogen werden konnten, die vor Auftreten dieser Zyklusanomalie geboren wurden.

Klebanow und *Hegnauer* haben Untersuchungen an jüdischen Frauen durchgeführt, die jahrelang in einem KZ-Lager lebten und dort amenorrhoeisch waren. Nach der Befreiung stellten sich bei einigen Frauen die Menses wieder ein. Wurden diese Frauen später schwanger, so zeigten sich bei den Neugeborenen Mißbildungen, bei denen vor allem der Mongolismus überwiegend in Erscheinung trat. Das gehäufte Auftreten dieser mogoloiden Idiotie können wir in unserem Material nicht finden. Die Kinder unserer Frauen zeigten grobe Fehlentwicklungen des Gehirns, Urogenitalsystems und der Extremitäten.

Häufigkeit der Mißbildungen in den einzelnen Jahren — Prozentualer Anteil der Mißbildungen im Vergleich mit der Literatur.

Bevor wir nun jene Anzahl von Mißbildungen betrachten, deren Entstehung wir ursächlich mit Regelanomalien in Zusammenhang bringen, wollen wir die Häufigkeit von Fehlentwicklungen in den einzelnen Jahren an unserer Klinik darstellen und ihre Gesamtheit einer vergleichenden Betrachtung mit der Literatur unterziehen.

In Tabelle 1 haben wir die Mißbildungshäufigkeit in den einzelnen Jahren zusammengestellt, Abbildung 2 zeigt den entsprechenden kurvenmäßigen Verlauf.

Jahre	Gesamt-Geb. Zahl	Anzahl d. Mißbild.	in Proz.
1954	748	17	2,30
7/12			
1953	1 374	21	1,50
1952	1 363	38	2,78
1951	1 523	30	2,00
1950	1 612	31	1,95
1049	1 873	15	0,80
1948	2 112	19	0,90
1947	2 126	20	0,95
1946	2 634	26	1,00
1945	1 698	8	0,50
1944	1 032	8	0,80
1943	1 374	12	0,88
1942	1 802	18	1,00
1941	2 000	16	0,85
1940	2 178	11	0,51
1939	2 291	9	0,43
1938	2 150	4	0,18
1937	1 953	10	0,52
1936	2 016	4	0,21
1935	1 978	4	0,26
1934	1 821	11	0,61
1933	1 439	6	0,42
1932	1 698	9	0,53
1931	1 814	14	0,78
1930	2 277	17	0,75

Tabelle 1: Anzahl der Mißbildungen in den einzelnen Jahren, in Prozenten bezogen auf die Gesamtgeburtenszahl des betreffenden Jahres.

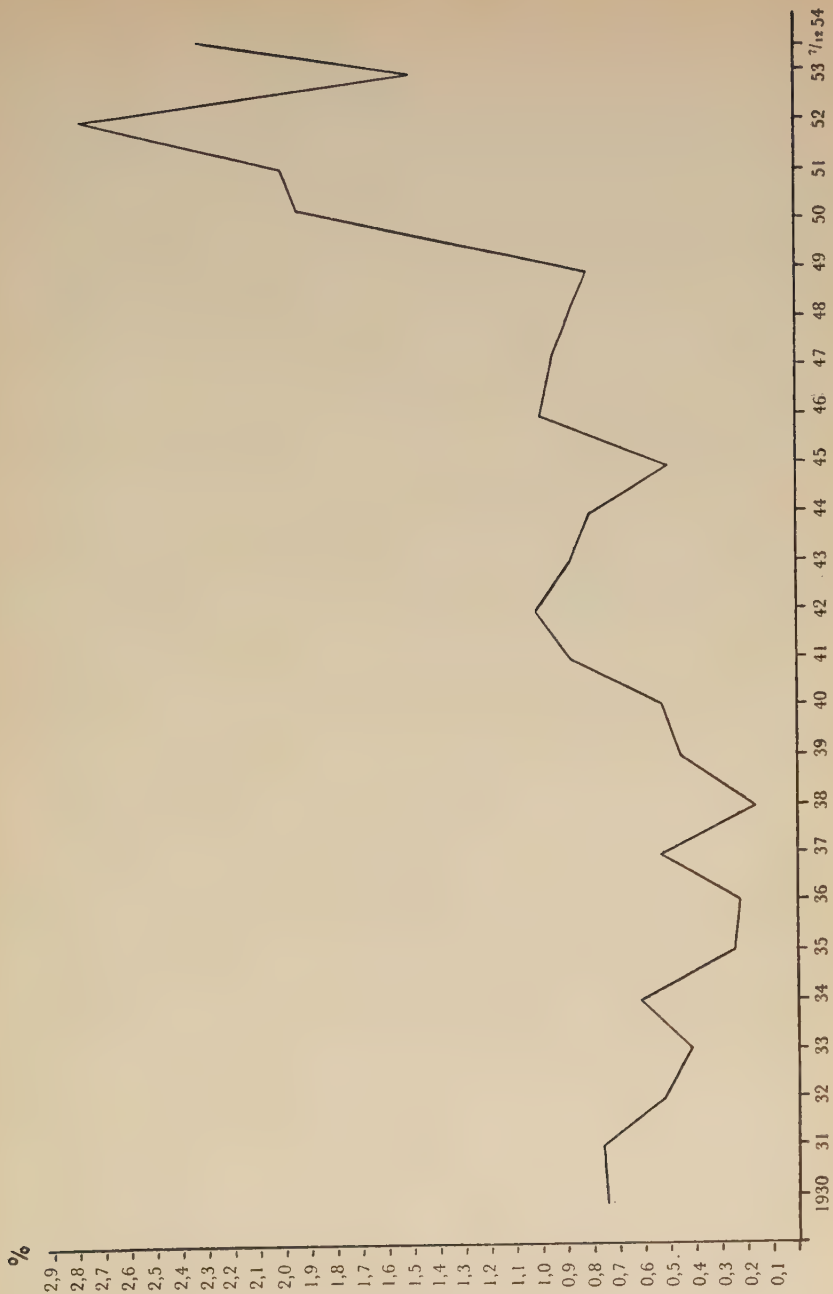


Tabelle 1 und Abbildung 2 zeigen einen zahlenmäßigen Anstieg der Mißbildungen im Jahre 1942 auf 1,0%, gegenüber dem Durchschnittswert von 0,46% der Jahre 1930—1940. In den Jahren 1943—1945 ist ein Abfall auf 0,5% zu erkennen, in den folgenden 4-Nachkriegsjahren wird der Wert von 1,0% wieder erreicht. Die Mißbildungshäufigkeit steigt alsdann in den Jahren 1950/1951 auf 2,0% an und erreicht ihren höchsten Wert von 2,78% im Jahre 1952. Für 1953 wird ein Abfall auf 1,5% errechnet, während ein erneuter Anstieg auf 2,3% in den ersten sieben Monaten des Jahres 1954 zu verzeichnen ist.

Eine Zunahme der Mißbildungshäufigkeit, ebenfalls vornehmlich in den Nachkriegsjahren, wurde auch von anderen Autoren angegeben. Eine Mißgeburtenzunahme in den Jahren bis 1949 mit $8,6\frac{0}{00}$ geben *Eichmann* und *Gesenius* (Berlin und Umgebung) an. Dieser Wert ist um $1,7\frac{0}{00}$ größer gegenüber $6,9\frac{0}{00}$ in den Jahren 1929—1944. *Kirchhoff* (Lübeck) konnte ein vermehrtes Auftreten von Mißbildungen bis zu 3—4% feststellen.

Anschließend sei vergleichend die Mißbildungshäufigkeit an unserer Klinik mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren aufgeführt.

Autor	Ort	Zeitraum	Gesamt Geb. Zahl	Anz. d. Mißb.	in Proz.
<i>Hegnauer</i>	München	1907-1950	141 706	951	0,67
<i>Eichmann</i> u. <i>Gesenius</i>	Berlin u. Umgebung	1911-1950	474 950	3 016	0,60
<i>Strohhofer</i>	München	1912-1931	67 063	333	0,49
<i>Hohlbein</i>	Dresden	1915-1950	41 067	326	0,79
<i>Klebanow</i>	München	1917-1941	56 082	554	0,99
<i>Ehrat</i>	Zürich	1921-1944	49 539	441	0,89
<i>Aresin</i> u. <i>Sommer</i>	Leipzig	1936-1948	43 647	399	0,91
<i>Klebanow</i>	München	1942-1947	10 535	160	1,52
<i>Dürr</i>	Tübingen	1938-1939	3 449	46	1,33
		1945-1953	12 970	274	2,11
<i>Vonnegut</i>	München	1930-7/12 1954	44 886	378	0,84

Tabelle 2: Die Mißbildungshäufigkeit im Vergleich mit der Literatur

Verschiedenartige Formen von Mißbildungen bei Zyklus-anomalie

Betrachten wir nun das zahlenmäßige Auftreten der verschiedenen Formen von Fehlentwicklungen, die wir in ihrer Entstehung mit Zyklus-anomalien ursächlich in Zusammenhang bringen, so zeichnet sich eine eindeutige Häufung von Gehirn-, Rückenmarks- und Extremitätenmißbildungen gegenüber den übrigen Formen ab.

Diagnosen	Anzahl der Mißbildungen	in Proz. der 101 Mißbild. b. Zyklusstör.
1. Anencephalie u. Gehirnmißb.		
2. Mißbildungen d. Rückenmarks (z. B. spina bif.)	46	45,5
3. Gesichtsmißbildungen (Hasenscharten usw.)	11	10,9
4. Mißbildungen d. Herzens und d. großen Gefäße	4	3,9
5. Mißbildungen d. Urogenital-Systems	5	4,9
6. Mongolismus	3	2,9
7. Bauchbruch	2	1,9
8. Strumen	2	1,9
9. Atresien i. Verdauungskanal	2	1,9
10. Extremitäten-Mißbildungen	40	39,6

Tabelle 3: Mißbildungen bei Kindern, deren Mütter Regelanomalien angaben.

Gehirn- und Rückenmarksmißbildungen zusammengefaßt (Tabelle 3), bilden den größten Anteil mit 45,5%. Ihre Zusammenfassung ist dadurch gerechtfertigt, da es sich einmal um mißgebildete Organe nahezu gleicher Funktion handelt, zum anderen eine zeitliche Trennung für den Vorgang der entwicklungsphysiologischen Differenzierung der beiden Organe kaum möglich wird. Durch die Embryologie über die Determinationszeiten der Organe orientiert, können wir für die Erscheinung des Anencephalus und der Spina bifida die zweite Schwangerschaftswoche als Zeitphase analysieren, in der die Morphogenese gestört wird. Diese schädigende Einwirkung kollidiert also mit jener Zeitphase, in der die Zelldifferenzierung mit dem Ziele der Gehirn- und Rückenmarksbildung ihren Höhepunkt erlangt hat. Für die anderen Organe, die in Tabelle 6 aufgeführt sind, läßt sich gleichfalls eine für sie spezifische Determinationszeit ermitteln.

Die Häufigkeit der Mißbildungen an den Extremitäten, die bei unseren Neugeborenen beobachtet wurden, beträgt 39,6%. Es handelt sich hier um fast alle an den oberen wie unteren Extremitäten bekannten Entwicklungsanomalien. Das Übermaß dieser Mißbildungsform im Vergleich zu denen des Kreislauf- und des Verdauungsapparates oder des Urogenitalsystems und des Gesichtes ist sehr erheblich. Orientieren wir uns in der Literatur über das prozentuale Auftreten von Extremitätenmißbildungen, so erkennen wir größte Übereinstimmung unseres Befundes mit dem anderer Autoren. (*Dürr, Ehrat*). Die Tatsache, daß der Anteil der Gesichts-, Kreislauf-, Urogenital- und Verdauungstraktmißbildungen an dem Gesamtanteil spärlich ist, darf jedoch nicht den Anlaß geben, anzunehmen, solche Formen entstünden grundsätzlich seltener. Die Ursache für das verminderte Auftreten muß man in der besonders schwierigen Diagnosestellung unmittelbar nach der Geburt suchen. Sicherlich werden diese Fehlentwicklungen später erkannt, sie entgehen aber dann einer Eintragung in das Geburtenjournal und entfallen

somit unserem Untersuchungsmaterial. Daß die Summe der Prozentzahlen der Tabelle 3 100% überschreitet, ist auf Überschneidungen zurückzuführen. In manchen Geburtsjournalen fanden sich Angaben über Mißbildungen, die in mehrere Rubriken einzuordnen waren.

Untersuchungen von Angaben zur Vorgeschichte

Angeregt durch eine uns zur Vorlage dienenden Tabelle aus einer Arbeit *Rübsaamens*, berücksichtigen wir nicht nur die erhobenen Regelanamnesen, sondern untersuchten ebenfalls die Angaben zur Vorgeschichte. In diese Rubrik fallen vor der letzten Konzeption aufgetretene Aborte oder ein Auftreten derselben in der Anamnese überhaupt. Ebenfalls wegweisend erscheinen vorliegende Nidationsstörungen, die auf Grund von Placentaanomalien erkennbar wurden. Besonders auffallend ist auch die Tatsache, daß es sich in vielen Fällen um außereheliche Kinder handelte.

Diagnosen	Geburt Abort vor Konzeption	Abort in Anamnese
1. Anencephalie u. Gehirnmißb.		
2. Mißbildungen d. Rückenmarks (z. B. spina bif.)	6	2
3. Extremitäten-Mißbildungen	8	—
4. Gesichtsmißbildungen (Hasenscharten usw.)	2	—
5. Mongolismus	1	—
in Proz. der 101 Mißbildungen bei Zyklusanomalie	16,8	1,9

Tabelle 4

Abort

Die Ursache für einen Abort wird vielfach in dem Vorhandensein von pathologisch veränderten Eiern gesucht. Eier dieser Art wiesen in ihrem Keimplasma Änderungen auf, die durch Letalfaktoren oder Mutationen hervorgerufen werden. (Schultze). Nach einer erfolgten Implantation solcher Abortiveier entwickeln sich daher mißgebildete oder lebensunfähige Früchte. Die Mißbildungen oder die Aborte wären also rein endogen bedingt. Vitamin-E-Mangel, als exogene Schädigung, soll nach Angaben *Evans'* das gleiche Erscheinungsbild herbeiführen. Diese Entstehungsmöglichkeit für einen geringen Teil von Mißbildungen ist durchaus einleuchtend.

Zu denken aber geben die in unserer Tabelle 4 angeführten Aborte, die sich unmittelbar vor der Konzeption einstellten. In all diesen 17 Fällen wurde in der Anamnese eine Abrasio nach erfolgtem Abgang angegeben. Da die Gebärmutter infolge Zyklus-anomalie ohnehin schon kein normales Schleimhautrelief zeigt, ist nunmehr wohl die Annahme berechtigt, daß durch eine Curettage das Endometrium weiterhin empfindlich gestört wird. Somit droht in der folgenden Schwangerschaft dem Ei wiederum Gefahr im Hinblick auf seine Implantation und dadurch Hemmung seiner lebensnotwendigen Stoffwechselprozesse.

Placentaanomalie

Schon immer hat man Lageanomalien der Placenta in grundlegenden Zusammenhang mit der Entstehung von Fehlentwicklungen gebracht. Insbesondere das Zustandsbild einer „Placenta praevia“ kann sich für die Frucht verhängnisvoll auswirken, wie es sich aus den Untersuchungen von *Greenhill* ergibt. Man hat die Vorstellung, daß es bei dem fehlerhaften Sitz, auf Grund einer mangelhaften Ausbildung der Uterusschleimhaut, zu gleichen Störungen kommt, wie bei einer heterotopen Schwangerschaft; ist doch schon seit langem bekannt, daß bei Tubargraviditäten die Keimlinge zu einem sehr hohen Prozentsatz mißgebildet waren. (Büchner, Rübsaamen). Die Entstehungsmöglichkeit einer „Insertio marginalis“ oder „-velamentosa“, bei Nidationsstörungen spontaner oder instrumenteller Art, wurde von *Büchner* erwähnt. Veranlaßt durch diese störenden Eingriffe, breitet sich die Placenta diffus aus, so daß diese keineswegs normalen Insertionen hervorgerufen werden.

Kamen während unserer Untersuchung auch nicht derartig schwerwiegende Placentaanomalien zur Beobachtung, so weisen doch die 10 Fälle von „Placenta adhaerens“ auf besondere Nidationshemmungen hin, die wir berechtigt mit den Schleimhautdefekten bei Zyklus-anomalie ursächlich in Zusammenhang bringen können. (Tabelle 5).

Diagnosen	Placentaanomalie
1. Anencephalie u. Gehirnmißb.	6
2. Mißbildungen des Rückenmarks	
3. Extremitäten-Mißbildungen	3
4. Mongolismus	1
in Proz. der 101 Mißbildungen bei Zyklus-anomalie	9,9

Tabelle 5

Bei Mißbildungsuntersuchungen von *Rübsaamen* und *Leder* deuten Placentaanomalien in 18 der 56 Fälle auf Nidationsstörungen hin. Die folgende Tabelle ist zum Vergleich aufgeführt.

Diagnosen	Placentaanomalie
1. Anencephalie u. Gehirnmißb.	9
2. Mißb. v. Herz u. gr. Gefäßen	1
3. Atresien i. Verdauungskanal	3
4. Mißb. am Urogenitalsystem	2
5. Lungenanomalie	1
6. Gesichtsmißbildungen	1
7. Extremitäten	1

Tabelle 6

Außereheliche Kinder

Besonders auffallend ist weiterhin, daß es sich in 43 der 101 Fälle, d. h. in etwa 43% um außereheliche Kinder handelte. (Tabelle 7). Dieses Erscheinungsbild zu deuten ist sehr schwierig, eigentümlich ist jedenfalls, daß ein Großteil dieser mißgebildeten Kinder unmittelbar nach dem zweiten Weltkrieg geboren wurde.

	Außerehelich
1. Anencephalie u. Gehirnmißbildung	12
2. Mißbildungen d. Rückenmarks	
3. Extremitätenmißbildungen	17
4. Gesichtsmißbildungen	4
5. Mißb. v. Herz u. gr. Gefäßen	1
6. Mißb. des Urogenitalsystems	4
7. Mongolismus	1
8. Bauchbruch	2
9. Strumen	1
10. Atresien i. Verdauungskanal	1
in Proz. der 101 Mißbildungen bei Zyklusanomalie	42,6

Tabelle 7

Gleiche Beobachtungen beschrieb auch *Rübsaamen*. Aus einer Untersuchungsreihe, die 56 Mißbildungen umfaßte, konnten 16, etwa 30% außereheliche Kinder ermittelt werden.

Mathematische Sicherung unserer Ergebnisse - Fehlerrechnung

Abschließend erörten wir die mathematische Haltbarkeit unseres Untersuchungsergebnisses. In 1,2% der Fälle von Regelanomalie erfolgen Geburten von mißgebildeten Kindern, während es nur in 0,6% der Fälle von Normalzyklus zu Mißbildungserscheinungen kommt. Das besagt, daß von

Frauen mit gestörtem Zyklus Kinder mit Mißbildungen doppelt so häufig zu erwarten sind, als von Frauen, die eine normale Menses aufweisen.

Die mathematische Sicherung des Ergebnisses unserer statistischen Untersuchungen erhielten wir durch folgende Rechenmethode nach *Koch*.

„Will man ermitteln, ob ein errechneter Prozentsatz mathematisch gesichert ist, errechnet man den mittleren Fehler des Prozentsatzes. Abweichungen von ihm sind ebenfalls gesichert, wenn sie größer sind, als der dreifache mittlere Fehler.“

Berechnung des „Mittleren Fehlers“ des Prozentsatzes.

$$m = \pm \sqrt{\frac{p(100-p)}{n}} \quad \begin{array}{l} p = \text{Prozentsatz} \\ n = \text{Gesamtgeburten-Zahl} \end{array}$$

$$m = \pm 0,044 \quad 1,2 [\pm 0,044]$$

$$\text{3-facher „Mittlerer Fehler“ des Prozentsatzes.} \quad 3 \times m = \pm 0,132$$

Berechnung des „Mittleren Fehlers“ des Prozentsatzes.

$$m = \pm \sqrt{\frac{p(100-p)}{n}}$$

$$m = \pm 0,031 \quad 0,6 [\pm 0,031]$$

$$\text{3-facher „Mittlerer Fehler“ des Prozentsatzes.} \quad 3 \times m = \pm 0,09$$

Aus oben stehender Fehlerrechnung geht hervor, daß die Abweichung unserer Ergebnisse vom mittleren Fehler des Prozentsatzes größer ist, als der errechnete dreifache mittlere Fehler. Somit ist die Zuverlässigkeit unserer Ergebnisse als gesichert anzusehen.

Diskussion

Nachdem es nun gelungen ist, fast alle Mißbildungen des Menschen im Experiment durch Sauerstoffunterdruck am kalt- und warmblütigen Wirbeltier zu reproduzieren (Schultze 1899, Stockard 1907, 1921; Werthemann u. Reiniger 1950; Ingalls, Curley u. Prindle 1950; Büchner und seine Mitarbeiter seit 1946.), fragt es sich nun, ob auch beim Menschen durch Sauerstoffmangel über eine Insuffizienz des energieliefernden Stoffwechsels Mißbildungen entstehen können. Da ja die Mißbildungen beim Menschen während der Determinationszeit der Organe angelegt werden, also in den ersten zwölf Schwangerschaftswochen, muß man vor allem an Nidationsstörungen und Störungen von seiten der Mutter während der Frühgravidität (Krankheiten, Blutungen) denken.

Die ektopische Schwangerschaft stellt ein gutes Beispiel für die Störung der Nidation dar. Bei einer solchen Gravidität nistet sich das Ei außerhalb der Gebärmutter in einem Gewebe an, das den für die Entwicklung des Eies erforderlichen Stoffwechsel nicht aufrecht zu erhalten vermag. *Winckel* (1902) u. *Mall* (1908) konnten in ihren Untersuchungen feststellen, daß weit mehr als 60% der ektopisch angesiedelten Früchte mißgebildet waren.

Bestehen Nidationsschwierigkeiten für das befruchtete Ei in der Gebärmutter selbst, so muß man als Ursache eine krankhaft veränderte oder unreife Schleimhaut annehmen. Bei sehr jungen Müttern ist der Grund für die Mißbildungsentstehung vielfach in der noch nicht völlig ausgereiften Gebärmutter Schleimhaut zu suchen, während bei älteren Frauen der Rückbildung der Schleimhaut infolge hormonaler Dysfunktion ursächliche Bedeutung zukommt. Nidationsstörungen treten ebenfalls, wie in der Literatur beschrieben, nach Fehlgeburten mit nachfolgenden Entzündungen oder hormoneller Störung des Schleimhautzyklus auf. Die Richtigkeit dieser Erkenntnisse können auch wir durch Beobachtungen während unserer Untersuchungen vollauf bestätigen. Hinweise für Nidationsschwierigkeiten geben weiterhin Sitz und Beschaffenheit der Placenta. Nach *Straßmann* erfolgt die Ausbreitung der Placenta nur in jenen Bezirken, in denen eine funktionstüchtige Decidua gebildet ist. So weisen auch die von uns beschriebenen Fälle von „Placenta adhaerens“ auf Störungen bei der Eieinbettung hin.

Klebanow und *Hegnauer* haben beschrieben, daß die Entstehung von Mißbildungen nach längerem Ruhen der Eierstocksfunktion sehr häufig zu beobachten war. In wieweit sich nun Zyklusanomalien an der Mißbildungsentstehung beteiligen können, konnten wir bei unseren Untersuchungen feststellen. Ein Spiegelbild hormoneller Störungen, die Ursache aller Menstruationsstörungen, bietet die Gebärmutter Schleimhaut. Sie ist hinsichtlich der Eieinbettung in ihrem Aufbau unvorbereitet, unreif. In einer solchen Schleimhaut ist aber die Zufuhr von Sauerstoff und anderer wichtiger Nähr-

stoffe wie etwa Glucose nicht gesichert, so daß entwicklungsnotwendige Atmungsprozesse entscheidend gestört sind, die ihren Ausdruck dann in einer Mißbildung der Frucht finden.

Unsere Vermutungen hinsichtlich einer häufigen Mißbildungsentstehung bei vorliegenden Zyklusstörungen finden sich durch unsere Untersuchungsergebnisse und die Erkenntnisse aus ähnlich gezielten Untersuchungen anderer Autoren bestätigt.

Zusammenfassung

Das statistische Material besteht aus 44886 Geburten, der Gesamtgeburtenszahl der I. Münchener Frauenklinik aus der Zeit vom 1. Januar 1930 - 1. August 1954. Aus diesen erhielten wir 378 Mißbildungen (0,84%). In 8388 Fällen (18,9%) gaben Frauen Zyklusstörungen an. Von ihnen haben 101 Frauen mißgebildete Kinder geboren, was einem Hundertsatz von 1,2 entspricht. Demgegenüber stehen 277 Fehlentwicklungen bei Neugeborenen, deren Mütter normal menstruierten (0,6%). Im Vergleich mit der Gesamtzahl der Mißbildungen nehmen wir also in 26,7% der Fälle die Regelanomalien als Ursache für die Entstehung dieser Fehlentwicklungen an.

Unter diesen Regelstörungen wurde 60-mal das Zustandsbild einer Poly-Oligomenorrhoe beobachtet. In 24 Fällen stellte sich die Menarche zu einem unphysiologischen Zeitpunkt ein, während bei 13 Frauen eine verlängerte Mensesdauer von 10-15 Tagen bestand. Die übrigen 4 Anamnesen zeigen, daß bei Frauen eine Amenorrhoe eintrat, die auf Kriegseinflüsse und langjährige Gefangenschaft zurückzuführen war.

Unter den verschiedenen Formen von Fehlentwicklungen zeichnet sich eine eindeutige Häufung von Gehirn-, Rückenmarks- und Extremitätenmißbildungen ab. Der Anteil der Gehirn- und Rückenmarksmißbildungen beträgt 45,5%, der der Fehlentwicklungen an den Extremitäten 39,6%. Im Vergleich mit der Literatur konnten wir größte Übereinstimmung unseres Befundes mit dem anderer Autoren feststellen. Die Beteiligung der übrigen Fehlentwicklungsformen an unserm Ergebnis wurde mit 28,3% errechnet. Daß die Summe der Prozentzahlen 100% überschreitet, ist auf Überschneidungen zurückzuführen.

Bei der Untersuchung weiterer Angaben zur Vorgeschichte zeigte sich, daß in 17 der 101 Fälle ein Abort der letzten Konzeption vorausgegangen war. In 10 Fällen von „Placenta adhaerens“ werden besondere Nidationshemmungen deutlich, die wir ursächlich mit den Schleimhautdefekten bei Zyklusanomalie in Zusammenhang bringen. Besonders auffallend ist weiterhin, daß es sich bei 43% dieser Mißgeburten um außereheliche Kinder handelte, die größtenteils unmittelbar nach dem zweiten Weltkrieg geboren wurden.

Die Zunahme der Mißbildungshäufigkeit, vornehmlich in den Nachkriegsjahren, wie von anderen Autoren angegeben wird, können wir bestätigen. Im Vergleich mit dem Durchschnittswert von 0,46% der Jahre 1930-1940 stieg der Anteil der Mißbildungen in den Nachkriegsjahren auf 2,0% an. Mit 2,78% erreicht der Wert im Jahre 1952 seinen Höhepunkt. Die Beteiligung aller Mißbildungen an der Gesamtgeburtenszahl entspricht mit 0,84% weitgehendst den Angaben in der Literatur.

Auf Grund unserer Untersuchungen können wir abschließend sagen, daß von Frauen mit gestörtem Zyklus Kinder mit Mißbildungen doppelt so häufig zu erwarten sind, als von Frauen, die eine normale Menses aufweisen. Die Sauerstoffmangelexperimente *Büchners* machen die starke Häufung von Mißgeburten bei Frauen mit Zyklusstörungen verständlich, wenn man bedenkt, daß Durchblutungsstörungen des Endometriums zu einer ungenügenden histiotrophen Versorgung des Eies nach der Nidation führen.

Literatur-Nachweis

- Bamatter, W.* Gebfra. 12 (1952), 9-850
- Bickenbach, W.* Arch. Gynäk., 186 (1955), S. 370
- Bourquin, J. B.* Les malformations du nouveau-né causées par des viroses de la grossesse et plus particulièrement par la rubéole. Diss. Genf (1948)
- Büchner, F.* Allgemeine Pathologie München-Berlin (1950). Naturwiss. (1951), 142 (1953), 628 Med. Klin. (1952), 605 Fint Rev. (1953) Münchener Med. Wochenschrift (1950), 50
- Dunn, L. C. u.*
- Gluecksohn-Schönheimer, S.* J. Hered. 31 (1940), S. 343-348 Genetics 28 (1943), S. 29
- Dürr, F.* Zur Frage exogener Ursachen fetaler Mißbildungen. Diss. Tübingen (1955)
- Ehrat, R.* Diss. Zürich (1948)
- Gluecksohn-Schönheimer, S.* Genetics 25 (1940), S. 391-400 28 (1943), S. 341-348
- Greenhill,* Zbl. Gyn. 10, 430 (1940)
- Gregg, N. Mc. A.* Trans. Ophthalm. Soc. Austr. 3, 35 (1941)
- Hadorn, E.* Letalfaktoren, Stuttgart (1955)
- Ingalls, Th. H.* Amer. J. dis. child. 73 (1947), S. 279 74 (1947), S. 147
- Ingalls, Th. H.* Amer. J. dis. child. 80, 34 (1950)
- Curley, F. J. u.*
- Prindle, R. A.*
- Johnson, L. E.* J. Hered. 31 (1940), S. 239-242
- Klebanow, D. u.* Med. Klin. (1950) S. 1198
- Hegnauer, H.*
- Koch, W.* Die Doktorarbeit. Max Hueber-Verlag München (1956)
- Landauer, W.* Storrs. Agr. exp. Stat. Bull. 232 (1939)
- Mall, F. P.* J. of Morph. 19, 1 (1908)
- Morch, E. T.* Opera ex domo Biol. Hered. human. Univ. Hafniensis, 3 (1941) S. 1-200
- Polman, A.* Genetica 25 (1950)
- Rübsaamen, H.* Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. u. Ärzte 1954 (1955), S. 126-132

- Schellong, G.* Beitr. path. Anat. 114, 212 (1954)
- Schultze, K. W.* zit. n. Dürr (Ehrat)
- Schultze, O.* Verh. physik.-med. Ges. Würzburg 32, 5 (1899)
- Stockard, Ch. R.* Roux' Arch. 23, 249 (1907)
- Strassmann, P.* Arch. Gynäk. 67, 112 (1902)
- Töndury, G.* Verh. Ges. deutsch. Naturforsch. u. Ärzte, 1954 (1955),
S. 119-126
- Virchow, R.* Verh. Berlin Ges. Anthr. ethn. Urgesch. (1898) S. 55-61
- Werthemann, A.* Naturforschertagung Freiburg 1954 Allgemeine Teratologie, Handb. allg. Path. 61 (1955), S. 58.
- Werthemann, A. u.* zit. n. Büchner
- Reiniger,*
- Wright, u.* zit. n. Büchner
- Wagner,*

Lebenslauf

Als Sohn des Frauenarztes Dr. med. Felix A. *Vonnegut* und seiner Ehefrau Ida, geb. *Tacke*, wurde ich am 13. Juni 1932 in Münster i./Westf. geboren.

Nach einer vierjährigen Grundschulzeit besuchte ich das *Staatliche Gymnasium Paulinum* in Münster, das *Brun-Warendorp-Gymnasium* in Warendorf i./Westf., das *Rats-Gymnasium*, sowie das *Wilhelm-Hittorf-Gymnasium* in Münster, an dem ich im Jahre 1952 die Reifeprüfung ablegte. Ich begann mit dem Sommersemester 1952 das Studium der Medizin. Nach Studiensemestern in Münster und Freiburg, Heidelberg, Münster und München bestand ich im Jahre 1957 die ärztliche Prüfung. Vom 1. Januar bis zum 1. Juli 1958 war ich als Medizinal-Assistent in der Abteilung für Gynäkologie u. Geburtshilfe der Raphaelsklinik in Münster i./Westf. tätig. Im Moment befinde ich mich in der Medizinischen Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses in Essen, Leiter Prof. Dr. Dr. *Norpoth*.

